



经腰入路枕大池吗啡输注治疗头颈部难治性癌痛 安全性及有效性评价 *

谭燕梦¹ 肖祥和² 张宇³ 李欣¹ 张伟¹ 江兴华^{1△}

(¹中南大学湘雅二医院疼痛科, 长沙 410011; ²湖南省武冈市人民医院麻醉科, 武冈 422400; ³湖南省人民医院麻醉科, 长沙 410000)

疼痛和进食困难是头颈部晚期恶性肿瘤病人的常见问题,一旦恶性肿瘤组织侵犯口咽部位导致食道出现梗阻或吞咽困难,缓释剂型的吗啡类镇痛药物不能经口服用,此类病人的癌痛管理将是非常棘手的临床问题^[1]。目前鞘内镇痛技术已经广泛应用于躯干和下肢难治性癌痛的临床镇痛治疗,但是针对头颈部恶性肿瘤导致的难治性癌痛的鞘内镇痛相关临床报道较少。既往文献报道脑室内吗啡输注可以发挥有效的镇痛效果,但经颅骨脑室内穿刺置管仍存在脑组织损伤和感染风险,操作过程需要特殊的影像引导技术,临床难以推广应用。有研究报道CT引导下经皮穿刺行枕大池植入吗啡输注系统,可以为胸部以上部位晚期癌痛病人提供良好的临床镇痛效果^[2]。前期我们报道经腰骶穿刺植入导管至脑干与中脑交界桥前池治疗晚期头面部难治性癌痛的新技术^[3],具有良好的操作便利及安全性,但在脑桥前池置管仍存在一定的脑血管损伤风险。因此,我们首次在本研究中采用经腰椎穿刺入路行枕大池部位置管植入吗啡简易输注装置用于头颈部难治性癌痛的镇痛治疗,观察其可行性及安全性。

方 法

1. 一般资料

本研究通过中南大学湘雅二医院伦理委员会审核(20201005)。回顾性分析2019年4月至2021年10月在中南大学湘雅二医院疼痛科行腰推入路枕大池简易吗啡泵镇痛治疗的13例病人临床资料。13例头颈部晚期癌痛病人年龄37~62岁,平均(49.5±10.4)岁,其中男性8例,女性5例,舌癌6例、牙龈癌2例、鼻咽癌2例、食道癌1例、颈部转移癌2例。有开放根治手术史8例,头颈部放疗史3例。组织病理学检查均已确诊为癌症;经口服吗啡缓释片

日均(148.1±46.2)mg,疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分≥6分。常规术前检查包括血常规、肝肾功能、电解质、血糖、凝血功能、心电图、胸片、头颅和脊柱全序列MRI,确定无鞘内药物输注系统植入术的手术禁忌证。

纳入标准:①头面部或颈部恶性肿瘤,经组织病理学检查已确诊;②疼痛与恶性肿瘤直接相关,其程度为重度,NRS评分≥6分;③每日口服吗啡剂量超过120mg,镇痛效果仍不佳或难以耐受吗啡不良反应;④预期生命周期≤12个月;⑤无鞘内药物输注装置植入的手术禁忌证。

排除标准:①伴有颅脑损伤、呼吸抑制疾病;②既往有麻痹性肠梗阻、急腹症及严重便秘史;③存在精神或心理障碍无法进行自我评估。

收集所有病人术后临床资料及相关并发症情况:术后疼痛NRS评分、术后鞘内吗啡类药物使用情况、术后日均爆发痛次数、生活质量评分(short form-36, SF-36)、术中及术后相关并发症,如神经损伤、蛛网膜下腔感染、脑脊液漏头痛、尿潴留、瘙痒、嗜睡、呼吸抑制、谵妄、恶心呕吐、便秘和导管移位发生情况。

2. 手术方法及术后处理

所有的手术过程均在局部麻醉下进行。C形臂X光引导下,病人侧卧位,在多普勒彩超定位下,均选择L₂₋₃椎板间入路穿刺,植入式导管(苏州林华医疗有限公司,型号:ZS2系列植入式给药装置,导管规格:内径0.9mm/外径1.6mm,75cm总长)头向轻柔置管,待导管尖端通过颈椎后C形臂下再次确认导管位于寰枕关节上方,拔出引导细钢丝,回抽脑脊液成功后再于同侧腋前线平肋弓水平切开皮肤钝性分离皮下组织制作囊袋,使用隧道针从穿刺点至囊袋处做一皮下隧道,经隧道针引导导管至囊袋,保留合适长度导管后将鞘内导管与输液港连接,

* 基金项目: 湖南省科技厅课题-临床医疗技术创新引导项目(2020SK53412)

△ 通信作者 江兴华 jiangxh@csu.edu.cn



并插入无损伤针回抽脑脊液，脑脊液回抽通畅，拔出无损伤针固定输注港，充分止血、缝合、敷贴伤口。术毕无损伤蝶形针经皮插入输注港，包扎固定后，外接 PCA 电子泵（江苏爱朋医疗科技有限公司）。电子泵盒药物配方：吗啡注射液（10 mg）+ 生理盐水稀释至 250 ml；输注参数设置原则为：每小时吗啡背景输注量为术前 24 小时滴定口服吗啡总量/(1000×24)，PCA 吗啡量为 10% × 每小时背景输注吗啡量，锁定时间为 15 分钟。术后收集脑脊液样本行常规生化检查。

3. 统计学分析

根据其是否正态分布，连续变量记录为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 或中位数。呈正态分布数据用 Student's *t* 检验，非正态分布数据用 Wilcoxon rank sum 检验，统计分析采用 SPSS 13.0 统计学软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 手术一般资料和术后不良反应

所有手术均顺利完成。手术时间在 46~78 (66.4±22.5) min。一次置管成功率 100%。术后随访时间为 4~13 (5.3±1.2) 个月。随访期间有 2 例病人分别在术后第 4 个月和第 5 个月因恶性肿瘤快速进展而离世。手术操作相关并发症情况：脑脊液漏相关头痛 2 例，经过卧床 1 周和补液等治疗处理后，无病人发生神经损伤和蛛网膜下腔感染。枕大池吗啡药物输注术后相关不良反应情况：尿潴留 8 例，恶心呕吐 4 例，嗜睡 3 例，瘙痒 2 例，脑脊液漏头痛 2 例，便秘 3 例，谵妄 1 例，均经过保守治疗处理，无病人发生呼吸抑制和导管移位。术后住院时间为 5~11 (7.8±2.5) 天（见表 1）。

2. 术前和术后疼痛评分

比较病人手术前后疼痛 NRS 评分，术后 1 周、1 个月、3 个月 NRS 评分均低于术前 ($P < 0.05$)；术后

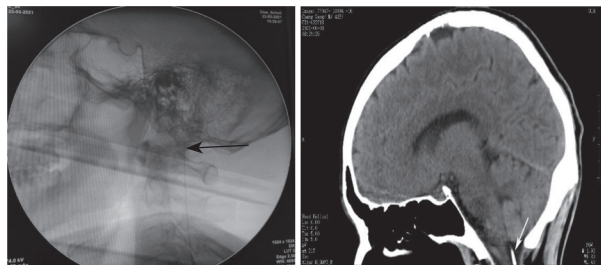


图 1 枕大池置管的术中 C 形臂和术后 CT 图像
导管由腰椎穿刺并头向置管，经过颈椎，导管头端位于寰枕韧带前方、延髓背侧的枕大池中（见箭头所示）

1 周、1 个月、3 个月病人爆发痛发生次数少于术前 ($P < 0.05$ ，见表 2)。表明术后 1 周、1 个月、3 个月，所有病人的疼痛程度均较术前明显改善。

3. 术前和术后生活质量评分

比较病人手术前后生活质量评分 (SF-36)，术后 1 周、1 个月、3 个月生活质量评分均高于术前 ($P < 0.05$ ，见表 2)。表明术后 1 周、1 个月、3 个月，所有病人的生活质量均较术前改善。

讨 论

目前吗啡中枢输注镇痛技术已成为治疗晚期难治性癌痛病人的有效手段^[4]。侧脑室穿刺植入导管和埋置输注系统因为存在脑组织损伤风险，限制了其在晚期癌痛病人中的临床应用。而腰椎穿刺鞘内置管操作相对简单，并发症少，因此目前在临床上广泛应用于上胸段以下部位的晚期癌痛病人镇痛治疗，取得非常理想的镇痛效果^[5]。

头颈部晚期恶性肿瘤病人往往因为口咽部肿瘤手术或因局部放疗导致进食困难，由于研磨药物的鼻饲方法会导致吗啡缓释剂型的结构破坏，很难维持稳定的有效血药浓度^[6]。头颈部神经结构重要且复杂，毗邻重要血管和脏器组织，因此传统的神经毁损镇痛技术不适用于头颈部晚期癌痛临床治疗中应用，并成为疼痛科复杂而又具有极高风险的临床挑战^[7]。由于人体脑脊液循环特点，有研究报道采用枕大池穿刺置管进行上胸段以上或全身多处转移难治性晚期癌痛病人吗啡中枢镇痛的临床应用，获得与脑室吗啡镇痛相似的临床治疗效果^[2,8]。而经腰椎穿刺置管至枕大池需要通过全脊髓序列节段，仍

表 1 11 例头颈部晚期癌痛病人术前和术后临床资料

指标	例数 [% or ($\bar{x} \pm SD$)]
镇痛优良率 (NRS 评分 ≤ 3 分)	11 (100)
口服阿片类药物辅助镇痛	1 (9.1)
手术时间 (min)	46~78 (66.4±22.5)
导管一次到位率	11 (100)
术后住院时间	5~11 (7.8±2.5)
脊髓损伤	0 (0.0)
蛛网膜下腔感染	0 (0.0)
尿潴留	8 (72.7)
脑脊液漏头痛	2 (18.2)
谵妄	1 (9.1)
呼吸抑制	0 (0.0)
便秘	3 (27.2)
导管移位	0 (0.0)

表 2 手术前后疼痛 NRS 评分及 SF-36 评分比较 ($n = 11, \bar{x} \pm SD$)

指标	手术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
NRS 评分	7.5 ± 1.2	1.4 ± 1.2*	1.2 ± 0.9*	0.8 ± 0.7*
生活质量评分 (SF-36)	31.8 ± 6.5	42.8 ± 7.3*	46.1 ± 8.8*	55.2 ± 10.8*
每日爆发痛次数	6.1 ± 1.7	2.8 ± 1.6*	1.4 ± 1.6*	0.6 ± 1.5*
日均吗啡剂量 (mg)	148.1 ± 46.2	0.2 ± 0.05*	0.7 ± 0.12*	1.0 ± 0.64*

* $P < 0.05$, 与手术前相比

然存在很多未知的风险因素,近年来极少有相关的临床文献报道^[9]。我们既往报道过腰骶部穿刺行脑桥前池置管输注吗啡的新技术,可以有效管理头面部晚期癌痛^[3]。因此针对头颈部晚期癌痛病人,为了减少枕大池寰枕关节后路直接鞘内穿刺置管可能存在的脑组织和椎动脉血管损伤的手术风险^[8]。本研究尝试进行经腰椎穿刺置管至枕大池的中枢吗啡镇痛新技术。术前要求所有病人常规进行头部和脊柱全序列 MRI 检查,排除严重的椎管内占位。在手术过程中 13 例病人均一次性顺利完成经腰椎穿刺向上行枕大池置管(见图 1),术中未出现脊髓或神经根激惹或损伤的临床表现,同时术中多次 C 形臂投照,实时观察调整导管前行方向,及时处理导管前行过程中可能出现的导管头端发生弯折或扭曲的特殊情况。本研究均采用林华公司 ZS2 植入式给药装置,导管外径 1.6 mm,导管材质非常柔软,内置细的引导钢丝可辅助导管顺利置入。除了充分的术前评估和术中术者熟练的影像投照技术外,轻柔的置管手法及丰富的临床操作经验也是保证导管一次到位和避免神经损伤的重要因素。

因为枕大池位于高位延髓中枢,毗邻脑干及中脑导水管等疼痛感觉传导中枢,有文献报道在枕大池部位仅需要 T₁₂ 脊髓节段 24% 的吗啡剂量就可以达到理想的镇痛效果^[10]。本研究中平均鞘内日均吗啡剂量远远低于术前口服吗啡剂量,病人术后 NRS 评分平均为 1.6 分,术后爆发痛次数也低于术前,所有病人基本停用口服阿片类镇痛药物,术后病人吗啡类镇痛药物不良反应发生率,同时术后整体生活质量评分 (SF-36) 较术前明显提高,这与既往的枕大池中枢镇痛技术相关的临床报道结果相一致^[7]。目前由于大脑中脑脊液循环机制和流动模式仍不清楚,因此电子输注泵吗啡给药模式如何更好地匹配脑脊液循环动力学模式,减少高位神经中枢阿片类药物相关并发症仍有待进一步的临床研究^[11]。

枕大池高位神经中枢吗啡输注镇痛技术的安全性和相关的不良反应防治是疼痛科医师关注的核心问题^[12]。本研究中全部病人术后均未出现呼吸抑制和蛛网膜下腔感染等严重并发症。最近有临床研

究报道^[2] 术后谵妄是枕大池吗啡输注最常见的并发症,尽管具体发生机制不明,但认为是一种急性大脑神经功能失常导致,常常合并有认知和记忆功能异常。在本研究中只出现 1 例类似病人,有 3 例病人出现了嗜睡的表现,均通过减少吗啡输注剂量后得到缓解。本研究中出现最多的不良反应是有 8 例病人出现尿潴留,经过一般保守处理无效后,其中有 5 例病人需要留置导尿管处理,3~5 天后均顺利拔出导尿管恢复自主排尿功能。有 2 例病人术后第 3 天出现瘙痒症状,均通过减少吗啡输注剂量和给予抗组胺药物后得到一定程度的缓解。有 3 例病人出现便秘,经过药物导泻与饮食调整后好转。有 2 例病人术后出现体位性头痛,考虑为脑脊液漏引起,经过充分的静脉补液和持续 1 周的卧床平躺后均有效缓解。本研究仍然采用吗啡输注剂量从小剂量开始(按照术前口服吗啡日均总量的千分之一计算),在最初的 1 周内持续进行剂量滴定,治疗过程中仍需严密观察病人可能出现的中枢抑制情况。尽管临床观察和前述相关文献报道均证实枕大池吗啡镇痛技术是头颈部晚期癌痛理想的中枢镇痛技术,但其临床应用仍需谨慎,其镇痛疗效及安全性也需要进一步的临床评价。

本研究的局限性在于为回顾性分析,不可避免的存在较多混杂因素,另外临床例数较少,术后随访时间短也是本研究的局限所在。但本研究初步表明经腰椎穿刺枕大池置管吗啡输注镇痛技术治疗头颈部晚期难治性癌痛具有手术时间短、镇痛效果佳、并发症少的优势,可以明显提高晚期癌痛病人的生活质量,是一项安全、有效的中枢镇痛方法。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] Jakun WI. Head and neck cancer pain[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2017, 50(4):793-806.
[2] Sun C, Wang YT, Dai YJ, et al. Programmable pump for intrathecal morphine delivery to cisterna magna: clinical implications in novel management of refractory



- pain above middle thoracic vertebrae level utilizing a prospective trial protocol and review[J]. *Anesth Pain Med*, 2021, 11(3):e115873.
- [3] Zou DQ, Zhang W, Wang YP. Prepontine cistern intrathecal targeted drug delivery for cancer-related craniofacial pain[J]. *Pain Med*, 2021, 22(12):3112-3114.
- [4] 王稳, 樊碧发. 癌痛发生机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(8):616-618.
- [5] Ma K, Jin Y, Wang L, *et al.* Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial[J]. *Pain*, 2020, 161(11):2502-2510.
- [6] Blasco MA, Cordero J, Dundar Y. Chronic pain management in head and neck oncology[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53(5):865-875.
- [7] Manuel JN, José MG, José MM, *et al.* Programmable pump for the administration of morphine in the cisterna magna. A new approach[J]. *Neuromodulation*, 2002, 5(3):145-149.
- [8] Sun C, Wang YT, Dai YJ, *et al.* Intrathecal morphine delivery at cisterna magna to control refractory cancer-related pain: a prospective cohort study[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2020, 15, 50(4 Suppl 1):48-66.
- [9] Hamada J, Mizuno T, Kai Y, *et al.* Microcatheter intrathecal urokinase infusion into cisterna magna for prevention of cerebral vasospasm: preliminary report[J]. *Stroke*, 2000, 31(9):2141-2148.
- [10] Chalil A, Staudt MD, Harland TA, *et al.* A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(4):439-451.
- [11] Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 146:21-32.
- [12] Puntillo F, Giglio M, Preziosa A, *et al.* Triple intrathecal combination therapy for end-stage cancer-related refractory pain: a prospective observational study with two-month follow-up[J]. *Pain Ther*, 2020, 9(2):783-792.

• 消 息 •

我刊名誉主编韩济生院士再次入选 2022 年全球顶尖科学家排名

2022 年 10 月 10 日, 美国斯坦福大学 John P. A. Ioannidis 教授团队, 正式发布了全球前 2% 顶尖科学家榜单 (World's Top 2% Scientists 2022), 榜单分为 “终身科学影响力排行榜 (1960~2022)” 和 “2022 年度科学影响力排行榜” 两个榜单, 这也是该团队公布的第 4 个版本 (<https://elsevier.digitalcommonsdata.com/datasets/btchxktzyw/4>)。

全球顶尖科学家排名依照学者科研产出、Google Scholar Metrics 期刊评分、H 指数、成果被引、成果中作者排序位置等参数综合统计, 显示科学家的产出量和学术影响力 (引用情况)。Elsevier 和美国斯坦福大学合作发布该名单并非用于学者排名, 而是从科学家视角多维展示科研状态的一种探索, 旨在提供了一个科学家长期科研表现的衡量指标, 能够更客观、更真实地反映科学家的影响力。

超过 8300 名中国科学家入榜。2022 年 10 月发布的排名共收录来自 22 个学科领域的 195606 名科学家, 其中标注美国 (USA) 的科学家 78014 名, 占总收录人数的 39.88%。标注中国大陆 (CHN) 的科学家 7795, 比第 3 版增加 852 人, 在全球排第 5 位。

来自中国大陆的 845 位科学家进入生命科学领域 (Biology + Biomedical Research + Clinical Medicine + Agriculture + Public health) 榜单。《中国疼痛医学杂志》名誉主编韩济生院士再次入选 2022 年全球顶尖科学家排名榜单 (排名 50)。